

A ramipril versus ramipril/amlodipin fix kombináció egyéves perzisztenciája hypertóniás betegekben

Simonyi Gábor dr.¹ ■ Ferenci Tamás dr.²

¹Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagszere Központ, Budapest

²Óbudai Egyetem, Neumann János Informatikai Kar, Élettani Szabályozások Csoport, Budapest

Bevezetés: A hypertonia kezelése során a kedvezőtlen cardiovascularis szövődmények elkerülése érdekében a vérnyomáscélérték elérése alapvető fontosságú. A megfelelő gyógyszerválasztás, a kombinációs terápiára időben történő továbblépés mellett fontos a betegek terápiahűsége, amelyet a hatóanyagok fix kombinációja is segíthet.

Célkitűzés: A ramipril és a ramipril/amlodipin fix kombináció egyéves perzisztenciájának vizsgálata hypertóniás betegekben.

Módszer: Hypertonia indikációban 2012. október 1. és 2013. szeptember 30. között első alkalommal ramipril, illetve ramipril/amlodipin fix kombináció receptjeit kiváltó olyan betegeket választottak ki a szerzők az Országos Egészségbiztosítási Pénztár vényforgalmi adatainak felhasználásával, akik a bevonás előtti egy évben hasonló készítményeket nem szedtek. Minden beteget 14 hónapig követtek. Az elemzésben a túlélésanalízis klasszikus eszköztárát alkalmazták a perzisztencia modellezésére. A „túlélési” idő a gyógyszer szedésének kezdetétől annak abbahagyásáig eltelt idő volt. Mint diszkrét túléléselemzési modell, komplementer log-log link függvényt használó általánosított lineáris modellt alkalmaztak.

Eredmények: A bevonási kritériumoknak 92 546 beteg felelt meg. A betegek közül 82 251 kezdett ramiprilterápiát, míg 10 295 beteg ramipril/amlodipin fix kombinációt. A ramiprilterápia egyéves perzisztenciája 30%, míg a ramipril/amlodipin fix kombinációé 54% volt. A ramiprilszedés átlagos perzisztenciája 189,9 nap, a ramipril/amlodipin fix kombinációé 270,6 nap volt. A ramiprilterápia elhagyásának kockázata a ramipril/amlodipin fix kombinációhoz képest több mint kétszeres volt (HR = 2,11 [95% CI: 2,05–2,17], p<0,001).

Következtetések: A szerzők igazolták, hogy a ramiprilterápia, illetve a ramipril/amlodipin fix kombináció között szignifikáns különbség van az egyéves perzisztencia vonatkozásában. Az eredmények azt igazolták, hogy amennyiben szükségessé válik továbblépni az antihipertenzív terápia során, akkor a betegek terápiahűsége szempontjából is előnyösebb a ramipril/amlodipin fix kombináció.

Orv Hetil. 2017; 158(42): 1669–1673.

Kulcsszavak: perzisztencia, ramipril, ramipril/amlodipin fix kombináció, hypertonia

One year adherence of ramipril versus ramipril/amlodipine fixed dose combination therapy in hypertension

Introduction: In the treatment of hypertension avoiding adverse cardiovascular complications to achieve target blood pressure is essential. The appropriate drug selection, and if necessary to change to combination therapy, patients adherence is important which may help fixed dose combination.

Aim: The aim of the authors was to investigate the one year adherence of the ramipril and ramipril/amlodipine fixed dose combination in hypertensive patients.

Method: Prescriptions database of the National Health Insurance Fund in Hungary on pharmacy-claims was analysed between October 1, 2012 and September 30, 2013. The authors identified patients who filled prescriptions for ramipril monotherapy and fixed dose combinations of ramipril/amlodipine prescribed for the first time in hypertensive patients who have not received similar drugs in the previous year. To model the adherence, the apparatus of survival analysis was used, where “survival” was the time to abandon the medication. As it was available to month precision, discrete time survival analysis was applied: a generalized linear model was estimated with complementary log-log link function with the kind of drug being the only explanatory variable.

Results: 92,546 patients met the inclusion criteria. During the trial period, ramipril therapy or ramipril/amlodipine fixed dose combination was started in 82,251 and 10,295 patients, respectively. One year persistence rate in patients with ramipril was 30% and 54% in patients with ramipril/amlodipine fixed dose combination therapy. Considering only the 360-day study period, the mean duration of persistence was 189.9 days in patients on ramipril and 270.6 days on ramipril/amlodipine fixed dose combination therapy. The hazard of discontinuation was more than twofold higher during treatment with ramipril compared with the use of the ramipril/amlodipine fixed dose combination therapy (HR = 2.11 [95% CI: 2.05–2.17], $p < 0.001$).

Conclusions: There is a significant difference between the one year persistence of ramipril and ramipril/amlodipine fixed dose combination therapy in hypertension.

The result demonstrated that ramipril/amlodipine fixed dose combination therapy has a better one year persistence rate. When the next step is necessary to achieve target blood pressure, ramipril/amlodipine fixed dose combination therapy is preferable.

Keywords: persistence, ramipril, ramipril/amlodipine fixed combination, hypertension

Simonyi G, Ferenci T. [One year adherence of ramipril versus ramipril/amlodipine fixed dose combination therapy in hypertension]. *Orv Hetil.* 2017; 158(42): 1668–1673.

(Beérkezett: 2017. augusztus 10.; elfogadva: 2017. augusztus 31.)

Rövidítések

ACCOMPLISH = Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension; ACE = angiotenzinkonvertáló enzim; ARB = angiotenzinreceptor-blokkoló; BNO = Betegségek Nemzetközi Osztályozása; CI = konfidenciaintervallum; ESC = (European Society of Cardiology) Európai Kardiológus Társaság; ESH = (European Society of Hypertension) Európai Hypertonia Társaság; HR = (hazard ratio) kockázati arány; MHT = Magyar Hypertonia Társaság; OEP = Országos Egészségbiztosítási Pénztár; RAAS = renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer; SE = (standard error) standard hiba

A magasvérnyomás-betegség jelentős cardiovascularis kockázati tényező. Mivel a hypertonia krónikus betegség, ezért kezelését legtöbbször a beteg élete végéig kell folytatni. A magas vérnyomás kezelése során a vérnyomáscélértékek elérésével jelentősen csökkenthető a szövödmények kialakulásának kockázata. Hazánkban a vérnyomáscélértékeket az antihipertenzív kezelésben részesülő betegek több mint fele nem éri el annak ellenére, hogy vérnyomásértékük átlaga eléggé magasnak bizonyult (158/93 Hgmm) [1, 2].

A hypertonia eredményes kezelése többszintű, komplex tényezőből álló folyamat, amely érinti a beteget, a családot, az egészségügyi ellátórendszert a hosszú távú gondozás során. A vérnyomáscélok elérésére megfelelő hatóanyagokat, illetve legtöbbször ezek kombinációit kell alkalmazni. A magasvérnyomás-betegség eredményes kezelése során a hatékony készítmények alkalmazása mellett kiemelkedő szerephez jut a betegek terápiahűsége is [3].

A nem kontrollált hypertóniában 1,57-szorosára nő – a célértéken lévőkhez képest – az ösztörtalitás és 1,75-szorosára emelkedik a szív- és érrendszeri halálozás

[4]. Vizsgálatunkban azt a célt tűztük ki magunk elé, hogy összehasonlítsuk a ramipril, illetve a ramipril/amlodipin fix kombináció egyéves perzisztenciáját.

Betegek és módszer

Retrospektív adatgyűjtésünket az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) adatbázisára alapoztuk. Ebből olyan betegeket szűrtünk ki, akik 2012. október 1. és 2013. szeptember 30-a között váltottak ki – hypertonia indikációban (BNO: I10H0) – bármely, ramiprilt vagy ramipril/amlodipin fix kombinációt tartalmazó készítmények receptjeit. Ezt követően azokat a betegeket választottuk ki, akik a megelőző egy évben hasonló készítmények receptjeit nem váltották ki, ezért e hatóanyagok szempontjából új gyógyszeresedőknek tekintettük őket. Minden beteget 14 hónapig követtünk receptkiváltásaik alapján, de az ebben az időszakban elhunytakat kizártuk elemzésünkéből. Vizsgálatunkban 60 napos gyógyszerkihagyást (grace periódus) toleráltunk. A betegek követése során tanulmányoztuk, hogy mekkora hányaduk folytatta a ramipril, illetve a ramipril/amlodipin fix kombinációs terápiát. Az OEP adatbázisában a betegek gyógyszerkiváltási adatai 30 napos időközönként voltak elérhetőek, és ennek alapján határoztuk meg a perzisztens betegek számát és arányát.

A ramipril és a ramipril/amlodipin fix kombinációs terápia perzisztenciamodellezésére a túlélésanalízis klasszikus eszköztárát alkalmaztuk, ahol a „túlélési idő” a gyógyszeresedés kezdetétől annak abbahagyásáig eltelt idő volt. Az egyetlen magyarázó változó a gyógyszer típusa volt. A perzisztenciaadatok 30 napos frekvenciával voltak elérhetőek, ezért diszkrét idejű túlélést becsültünk meg, majd ábráztuk az idő függvényében. A modellezéshez komplementer log-log link függvényt használó

általánosított lineáris modellt becsültünk, amely a jól ismert (folytonos idejű) túléléselemzés bevált diszkrét idejű megfelelője [5, 6]. A gyógyszerek között a hazard proporcionalitását úgy ellenőriztük, hogy hozzáadtuk a modellhez a gyógyszer és az eltelt idő interakcióját, és összehasonlítottuk ennek a – szaturált – modellnek az illeszkedését az eredeti modellel [7]. Amennyiben a nem proporcionalitás nem volt jelentős, úgy meghatároztuk a gyógyszeresedés abbahagyásának hazardját is, a ramipril/amlodipin fix kombinációhoz hasonlítva (HR: hazard arány). Kiszámoltuk mindkét készítmény szedésének a 12 hónapra korlátozott átlagos túlélési idejét [8] is.

Eredmények

2012. október 1. és 2013. szeptember 30. között összesen 92 546 beteg felelt meg a bevonási kritériumoknak. E betegek közül 82 251 kezdett ramipril-, míg 10 295 beteg ramipril/amlodipin fix kombinációs terápiát.

A ramiprilterápiát az első hónap után a betegek 12%-a, a harmadik hónapra a betegek több mint harmada (37%) hagyta el, míg fél évet követően a nonadherens betegek aránya 57%-volt, azaz kevesebb mint a fele (43%) maradt ramiprilterápián. A ramiprilterápiát a következő fél év során a betegek 13%-a hagyta el, ami azt jelentette, hogy a ramiprilterápia egyéves perzisztenciája 30% volt.

A ramipril/amlodipin fix kombinációt a második hónap végéig a betegek 100%-a szedte. A lemorzsolódás a

harmadik hónaptól kezdődött, amikor a betegek 14%-a hagyta el, míg a féléves perzisztencia 67%-nak bizonyult. A ramiprilterápiához képest ekkor a féléves perzisztenciaelőny 23 százalékpont volt. A ramipril/amlodipin fix kombináció egyéves perzisztenciája 54%-os lett. Ez azt jelentette, hogy a ramipril/amlodipin fix kombináció – fél év elteltével is – megtartotta perzisztenciaelőnyét a ramiprilterápiához képest (1. ábra).

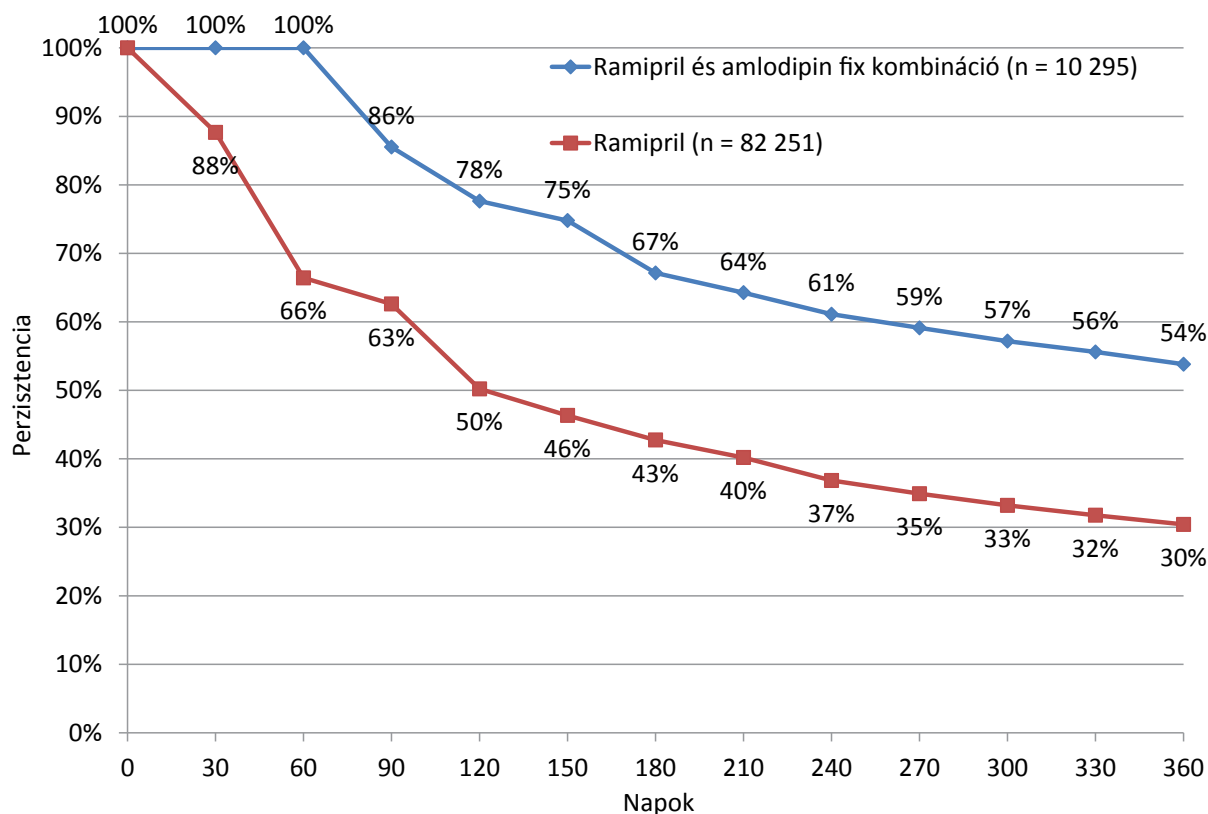
A 360 napra korlátozott intervallumból számolt átlagos perzisztenciaidő 189,9 (SE: 0,48) nap volt a ramipril, míg 270,6 (SE: 1,08) napnak bizonyult a ramipril/amlodipin fix kombináció szedésekor.

A diszkrét túléléselemzési modell eredményei szerint a nem proporcionalitás ezrelék alatti volt, ezért alkalmazhattuk a proporcionalis modellt és ennek révén a HR-t. A ramiprilterápia elhagyásának a hazardja a ramipril/amlodipin fix kombinációhoz képest több mint kétszeresnek bizonyult (HR = 2,11 [95% CI: 2,05–2,17], $p < 0,001$).

Megbeszélés

Vizsgálatunkban igazoltuk, hogy a ramipril/amlodipin fix kombináció egyéves perzisztenciája 24 százalékponttal magasabb, mint a ramiprilterápiáé. Statisztikailag ez azt jelentette, hogy a ramipril/amlodipin fix kombinációhoz képest a ramiprilterápia elhagyásának kockázata több mint kétszeres volt.

Korábbi publikációnkban elemeztük a ramipril/amlodipin fix kombinációval kapcsolatos terápiahűséget a



1. ábra | A ramipril és a ramipril /amlodipin fix kombináció egyéves perzisztenciája

ramipril/amlodipin szabad kombinációéhoz képest [9]. A fix kombináció 20 százalékponttal magasabb egyéves perzisztenciával rendelkezett a szabad kombinációhoz képest (54% vs. 34%). A szabad kombináció elhagyásának hazárdja a fix kombinációénak mintegy kétszerese ($HR = 1,94, p < 0,001$) volt.

Másik két publikációnkban fix gyógyszer-kombinációk egyéves perzisztenciáját vetettük össze. Az egyikben ramiprilalapú fix kombinációkat, a ramipril/amlodipin és a ramipril/hydrochlorothiazid fix kombinációk egyéves perzisztenciáját hasonlítottuk össze [10]. A ramipril/hydrochlorothiazid fix kombináció egyéves perzisztenciája 29%, míg a ramipril/amlodipin fix kombinációé 54% volt. A ramipril/amlodipin 25 százalékpontos egyéves perzisztencia előnye statisztikailag azt jelentette, hogy ramipril/hydrochlorothiazid fix kombinációs kezelésen lévők több mint kétszeres eséllyel hagyták abba az antihipertenzív terápiát a ramipril/amlodipin fix kombinációhoz képest ($HR = 2,318, p < 0,001$).

Másik perzisztenciavizsgálatunkban két ACE-gátló amlodipinnel alkotott fix kombinációját hasonlítottuk össze. Ebben a „head to head” elemzésünkben egy-egy különböző hatóanyagú ACE-gátló és amlodipin fix kombinációk egyéves terápiahűségét vizsgáltuk [11], ahol referenciaként a ramipril/amlodipin fix kombináció szerepelt. Eredményeink azt igazolták, hogy kétszerese volt ($HR = 1,79, p < 0,001$) a lisinopril/amlodipin fix kombináció abbahagyásának az esélye a ramipril/amlodipin fix kombinációhoz képest. Az egyéves perzisztenciakülönbség 18 százalékpontos volt a ramipril/amlodipin fix kombináció javára (54% vs. 36%).

Jelen vizsgálatunkban a ramiprilterápia egyéves perzisztenciája meglehetősen alacsonynak bizonyult (30%), ezért a ramiprilterápia elégtelensége esetén – a vérnyomáscélérték elérése érdekében – érdemes a ramiprilt amlodipinnel kiegészíteni. Ennek legkedvezőbb lehetősége a ramipril/amlodipin fix kombináció, mivel ennek szabad kombinációja csak 4 százalékponttal haladja meg a ramiprilét, miközben a ramipril/amlodipin fix kombináció már 24 százalékponttal előnyösebb. Korábbi vizsgálatunkban nyilvánvalóvá vált az is, hogy a ramiprilterápiát – a terápiahűség szempontjából – nem érdemes hydrochlorothiaziddal kiegészíteni fix kombinációban sem, mivel ennek egyéves perzisztenciája 1 százalékponttal alacsonyabb volt a ramiprilhez képest. Ha ACE-gátló/amlodipin fix kombinációban gondolkodnánk, mint a továbblépés egyik lehetősége, akkor megint csak a ramipril/amlodipin fix kombináció lehet a legkedvezőbb választás még a lisinopril/amlodipinnel szemben is (1. előbb!).

Az antihipertenzív terápia során a legtöbb esetben tovább kell lépünk a monoterápiáról [12]. Az egymást szinergista módon segítő és fix kombinációban alkalmazott hatóanyagok a betegadherencia vonatkozásában is kiemelkedő szerepet játszanak. Egy korábbi tanulmányban igazolták, hogy az antihipertenzív terápia során jelentősen különbözhet az egyes antihipertenzív ható-

anyagcsoportok terápiahűsége. A retrospektív, 10 éves perzisztenciavizsgálatban a diuretikum- és a béta-blokkoló-terápiát kezdők közül jóval nagyobb arányú volt a nonadherensek aránya, mint az ACE-gátlót, illetve a kombinációs terápiát kezdők körében [13]. Egy meta-analízisben az ARB-k és az ACE-gátlók között nem volt szignifikáns különbség a két gyógyszer-csoport perzisztenciája között [14]. Minden krónikus terápia során, így az antihipertenzív terápia esetén is, alapvető fontosságú a megfelelő beteg-együttműködés, mivel ennek elmaradása esetén nem jelentkezik az antihipertenzív terápia haszna, amely leginkább a cardiovascularis betegségek kockázatsökkenésében mutatkozik meg. Emiatt a nonadherens betegekben fokozódhat a cardiovascularis betegségek (például krónikus vesebetegség, balkamrahypertrophia, stroke, szívelégtelenség stb.) kialakulásának esélye [15].

Elektronikus gyógyszeradagolókkal (electronic event monitoring system) végzett betegadherencia-vizsgálatok eredményeit összegezve [16] igazolták, hogy a legkedvezőbb betegadherencia a napi egyszeri adagoláskor észlelhető.

A 2013-as ESH/ESC, valamint az MHT 2014-ben ismertetett irányelveiben is előnyben részesítik a két vérnyomáscsökkentő hatóanyag fix dózisu kombinációját, mert a naponta szedett gyógyszerek számának csökkentésével javul a betegek együttműködése, és növeli a sikeres vérnyomáskontrollt [12, 17].

Az ACCOMPLISH vizsgálatban ACE-gátló és amlodipin, illetve ACE-gátló és thiazid diuretikum kemény végpontokra kifejtett hatásait tanulmányozták az antihipertenzív terápiában. A vizsgálatot 36 hónap után meg kellett szakítani, mivel a benazepril + amlodipin kombináció – a benazepril + hydrochlorothiazidhoz képest – 20%-os major cardiovascularis (cardiovascularis halál és cardiovascularis események összevont végpontjai) kockázatsökkenést eredményezett, miközben a két csoport vérnyomása klinikailag elhanyagolható mértékben különbözött. Az ACCOMPLISH eredményei arra utaltak, hogy az ACE-gátló + kalciumcsatorna-blokkoló kombináció kedvezőbb az ACE-gátló + thiazid diuretikum kombinációval szemben [18].

Következtetések

Az OEP receptkiváltási adatbázisát elemző retrospektív vizsgálatunkban összehasonlítottuk a ramipril és a ramipril/amlodipin fix kombináció egyéves perzisztenciáját. Eredményeink igazolták, hogy a ramipril/amlodipin fix kombináció egyéves perzisztenciája több mint kétszeresen haladta meg a ramiprilét. Ennek jelentősége az, hogy a ramiprilterápiát követően a ramipril/amlodipin fix kombináció bevezetésével egyrészt javul a betegek terápiahűsége, másrészt gyorsabban és hatékonyabban érhetők el a vérnyomáscélértékek, amellyel hosszabb távon csökkenthető a cardiovascularis szövődmények kialakulásának kockázata.

Eredményeink felhasználhatók a mindennapokban is, mivel a ramiprilről történő továbblépés esetén igen kedvező opció lehet a ramipril/amlodipin fix kombináció bevezetése, azon túlmenően, hogy javul betegeink vérnyomása, ugyanakkor szignifikánsan javítható a hipertóniás betegek terápiahűsége is.

Limitációk

A retrospektív OEP-adatbázis-elemzés nem adott lehetőséget a primer nonadherencia vizsgálatára (vizsgálatunk tárgya nem ez volt).

A perzisztenciaadatok adatbázisunkban csak összesítve voltak elérhetők, ezért (ugyanúgy az egyéves perzisztenciába tartozott az, aki 2012. október 1-jétől 2013. szeptember 30-ig volt perzisztens és az, aki 2013. szeptember 30-tól 2014. szeptember 29-ig) a vizsgálati periódus alatti esetleges, perzisztenciát befolyásoló tényezőkben történt változásokat nem tudtuk vizsgálni.

Vizsgálatunkban nem állt rendelkezésünkre adat a potenciális confounderekről, azaz azokról a változókról, amelyek egyszerre befolyásolhatják mind a gyógyszerrendelést, mind az adherenciát (például nem, életkor, szocioökonómiai státusz, betegsúlyosság, kísérő betegségek stb.).

Anyagi támogatás: A közlemény megírását az Egis Gyógyszergyár Zrt. támogatta.

Szerzői munkamegosztás: S. G.: A vizsgálat hipotézisének kidolgozása, adatgyűjtés megtervezése, a kézirat megszövegezése. F. T.: A vizsgálat adatainak statisztikai feldolgozása, az ehhez kapcsolódó módszerek ismertetése, a kézirat megszövegezése. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Kékes E, Kiss I, Pál L, et al. Treatment of hypertensive population in the practice (2005–2009). [A magyar hipertóniás populáció gyógyszeres kezelésének gyakorlata négy év távlatában (2005–2009)]. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2010; 15: 594–599. [Hungarian]
- [2] Nagy V. Blood pressure lowering and cardiovascular prevention in high risk patients. [Vérnyomáscsökkentés és kardiovaszkuláris védelem nagy kockázatú betegek körében.] *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2009; 14: 290–295. [Hungarian]
- [3] Go AS, Bauman MA, Coleman King SM, et al. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 1230–1238.
- [4] Gu Q, Dillon CF, Burt VL, et al. Association of hypertension treatment and control with all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension. *Am J Hypertens*. 2010; 23: 38–45.
- [5] Singer JD, Willett JB. *Applied longitudinal data analysis: Modeling change and event occurrence*. Oxford University Press, New York, 2003.
- [6] Mills M. *Introducing survival and event history analysis*. Sage Publications, London, 2011.
- [7] Willett JB, Singer JD. Investigating onset, cessation, relapse, and recovery: why you should, and how you can, use discrete-time survival analysis to examine event occurrence. *J Consult Clin Psychol*. 1993; 61: 952–965.
- [8] Royston P, Parmar MK. Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. *BMC Med Res Methodol*. 2013; 13: 152.
- [9] Simonyi G, Ferenci T. Persistence on treatment with the fixed combination of ramipril and amlodipine. [A ramipril/amlodipin fix kombináció perzisztenciája.] *Orv Hetil*. 2014; 155: 1882–1888. [Hungarian]
- [10] Simonyi G, Ferenci T, Alföldi S, et al. Ramipril + amlodipine and ramipril + hydrochlorothiazide fixed-dose combinations in relation to patient adherence. *J Int Med Res*. 2016; 44: 1087–1091.
- [11] Simonyi G, Ferenci T. Ramipril plus amlodipine and lisinopril plus amlodipine fixed dose combinations and patient's adherence. [A ramipril/amlodipin és a lisinopril/amlodipin fix kombinációk a terápiahűség tükrében.] *Orv Hetil*. 2016; 157: 30–34. [Hungarian]
- [12] Kiss I. (ed.) Professional and organisational guidelines of treatment of hypertension (The guideline of Hungarian Society of Hypertension 2015). [A hypertoniabetegség ellátása. (Az MHT szakmai irányelve 2015).] *Hypertonia és Nephrologia*, 2015; 19(Suppl 1): 1–38. [Hungarian]
- [13] Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, et al. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens*. 2005; 23: 2101–2107.
- [14] Kronish IM, Woodward M., Sergie Z, et al. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation* 2011; 123: 1611–1621.
- [15] Corrao G, Parodi A, Nicotra F, et al. Better compliance to anti-hypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2011; 29: 610–618.
- [16] Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001; 23: 1296–1310.
- [17] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31: 1281–1357.
- [18] Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al., for the ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2417–2428.

(Simonyi Gábor dr.,
Budapest, Tétényi út 12–16., 1115
e-mail: bmbel3@gmail.com)

A cikkben szereplő információk a szerzők nézeteit tükrözik.
Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.